

Gödecke AG
1000 Berlin
Germany

Topical pharmaceutical preparations,
a method for their production, and their application
for the promotion of wound granulation and epithelialization.

Abstract

Pharmaceutical topical preparations are described that, in a pharmacologically compatible carrier, contain--in homogeneous distribution--a drug combination with 0.2-10 percent by weight of an ionizable mixture of pharmacologically compatible Ca^{2+} and K^+ salts, in the Ca^{2+} : K^+ molar ratio of 1:3 to 4:1. Preferences are gel-like preparations in the form of dry gels or water-containing gels. In water-containing preparations, the concentration relative to the water contained is 20-100 mM Ca^{2+} ions and 25-60 mM K^+ ions. Surprisingly, the new preparations promote wound granulation and epithelialization. Furthermore, a method for the production of the preparations according to the invention is described.

Patent claims

1. Pharmaceutical topical preparation for the promotion of wound granulation and epithelialization consisting of a pharmacologically compatible carrier and a drug combination, with the characteristic that the carrier--if needed, in addition to other active and inactive materials--contains, as a drug combination, a concentration of 0.2 - 10% by weight of an ionizable mixture of pharmacologically compatible Ca^{2+} and K^+ salts in the Ca^{2+} : K^+ molar ratio of 0:3 to 4:1.
2. Pharmaceutical preparation according to claim 1, with the characteristic that the carrier consists predominantly of water.
3. Pharmaceutical preparation according to claim 2, with the characteristic that it contains 20-100 mM Ca^{2+} ions and 25-60 mM K^+ ions, relative to the water contained.
4. Pharmaceutical preparation according to claim 3, with the characteristic that it contains about 30 mM Ca^{2+} ions and about 40 mM K^+ ions.
5. Pharmaceutical preparation according to claims 2-4, with the characteristic that the carrier has the form of an aqueous gel.

6. Pharmaceutical preparation according to claim 1, with the characteristic that a dry gel serves as a carrier.
7. Method for the production of a topical pharmaceutical preparation for the promotion of wound granulation and epithelialization, characterized in that--if necessary, in addition to other active and/or inactive materials, 0.2 - 10% by weight of an active-ingredient mixture consisting of pharmacologically compatible ionizable Ca^{2+} and K^+ salts are homogeneously distributed in a pharmacologically compatible carrier in the Ca^{2+} : K^+ molar ratio of 0:3 to 4:1.
8. Method according to claim 7, with the characteristic that the carrier consists substantially of water and that--if needed, in addition to other inactive and/or active materials--a concentration of up to 20-100 mM Ca^{2+} ions and 25-60 mM K^+ ions are added to it, relative to the water contained, and that these ions are homogeneously distributed in the aqueous pharmaceutical base.
9. Use of a pharmaceutical preparation according to claims 1-7 for the promotion of wound granulation and epithelialization.

Description

It is known, from in-vitro research on cell cultures, that Ca^{2+} ions exert an influence on cell division (Proc. Nat. Acad. Sci. 70, p. 675-679). It is also generally known that the depolarization of the membrane potential can be achieved by increasing the extra-cellular K^+ concentration. However, the influences of these effects on wound granulation and epithelialization have not been investigated until now.

Our own investigations have established that neither the Ca^{2+} concentrations proven optimal in cell cultures for growth, nor the higher Ca^{2+} concentrations, have a benefiting or an inhibiting influence on the healing of wounds. Also the addition of quantities of potassium in the extra-cellular area does not lead to the promotion of wound healing--even if simultaneously an optimal extra-cellular Ca^{2+} concentration is provided.

Now it has been discovered that the above-mentioned types of ions jointly exert, in very specific concentration ratios, a surprisingly good effect and, with ideal molar ratios, even a very strong effect on wound granulation and epithelialization and therefore represent a valuable means for promoting wound healing.

These concentration ratios can be attained when provisions are made that the wound surface is immediately brought into contact with a water-containing electrolyte containing 20-100 mM Ca^{2+} ions and 25-60 mM K^+ ions, relative to the water contained in this electrolyte.

The electrolyte itself can consist of exudation and/or an additional aqueous preparation applied to the wound.

In the first case, physiologically compatible ionizable Ca^{2+} and K^+ salts are jointly placed on the wound with a solid carrier in the molar ratio 1:3 to 4:1 in such a quantity that the Ca^{2+} and K^+ salts form solutions in the above-indicated concentration range in the wound exudation.

However, because the quantity of the indicated wound exudation fluctuates and cannot be estimated precisely, it is not always guaranteed with dry gels, powders, ion exchangers, fleeces, impregnated dressing material, saccharides, or similar dry preparations that the concentration range according to the invention can be attained and maintained over a long period of time.

More beneficial are those kinds of preparations that, although put on the market in dry form, are nevertheless intended to be mixed, prior to their use, with a relatively precisely determined quantity of water and that are applied to the wound only after absorbing this quantity of water and after actual dissociation of the Ca^{2+} and K^+ salts. To these belong, for instance, dry gels according to DE-OS 28 49 570.

Also mixed forms in which dry carriers are moistened from the beginning with water containing Ca^{2+} and K^+ ions dissolved in the desired ratio are conceivable. To these forms belong, for instance, ion exchangers, gels (molecular sieves) suitable for gel chromatography, or simple solid--for instance, textile--wound overlays that are moistened and subsequently sealed in under sterile conditions.

The last-mentioned preparations are already typical aqueous preparations. Hereby are understood preparations in which primarily water acts as a carrier and contains Ca^{2+} ions and K^+ ions, if necessary, in addition to other inactive and/or active materials, in a concentration of 20-100 mM or 25-60 mM respectively. The preferred range here lies at 25-35 mM Ca^{2+} ions and 35-45 mM K^+ ions. Especially preferred is the ratio of 30 mM Ca^{2+} ions and 40 mM K^+ ions.

Suitable as aqueous preparations are all pharmaceutical preparations that have a water content that allows the adjustment of the molar ion concentrations according to the invention. In addition to simple aqueous solutions, lotions or oil-in-water emulsions, also viscous solutions, dispersed systems, or foams belong to them.

The above-mentioned gel-like preparations--such as, for instance, polyacrylamide-agar gels--are especially wound compatible and are, therefore, preferred.

Therefore, the objects of the present invention are, in general, topical pharmaceutical preparations for the promotion of wound granulation and epithelialization, consisting of a pharmacologically compatible carrier and an drug combination, with the characteristic that the carrier--if necessary, in addition to other active and inactive materials--has a content of active materials of 0.2 - 10% by weight of an ionizable mixture of pharmacological Ca^{2+} and K^+ salts in the Ca^{2+} : K^+ molar ratio of 1:3 to 4:1.

Another object of the invention is a method for the production of a topical preparation for the promotion of wound granulation and epithelialization with the characteristic that--if necessary, in addition to other active and/or inactive materials--0.2 - 10% by weight of an active-ingredient mixture consisting of pharmacologically compatible ionizable Ca^{2+} and K^+ salts, are homogeneously distributed in the Ca^{2+} : K^+ molar ratio of 1:3 to 4:1 in a pharmacologically compatible carrier.

Preference is for a method for the production of a preparation for the promotion of wound granulation and epithelialization that is characterized in that--if necessary, in addition to other inactive and/or active materials--pharmacologically compatible salts forming Ca^{2+} and K^+ ions are added to an aqueous pharmaceutical carrier, in the familiar manner--up to a concentration, relative to the water contained, of 20-100 millimole Ca^{2+} ions and 25-60 millimole K^+ ions--and that these ions are homogeneously distributed in the aqueous phase.

Especially chlorides and phosphates are suitable as pharmacologically compatible salts; however, also other inorganic or organic salts such as, for instance, citrates, maleates, succinates, or similar salts can be used, to the extent that they are tissue compatible and dissociable.

Another object of the invention is the application of a topical pharmaceutical preparation in which--if need be, in addition to other inactive and/or active materials--0.2 - 10% by weight of an active-ingredient mixture consisting of pharmacologically compatible ionizable Ca^{2+} and K^+ salts are homogeneously distributed in a pharmacologically compatible carrier, preferably water, in the Ca^{2+} : K^+ molar ratio of 1:3 to 4:1, for the promotion of wound granulation and epithelialization.

In the case of aqueous preparation, it is beneficial to adjust the aqueous phase isotonically. This can take place, preferably, by means of glucose, for the purpose of avoiding foreign ions.

The effects of cationic electrolytes that are added in addition to Ca^{2+} and K^+ have not yet been investigated. In most cases it is also beneficial to add, to the aqueous phase, surfactants that increase the skin permeability to electrolytes.

Because the effectiveness of the preparation according to the invention is based solely on the claimed ion ratio of Ca^{2+} and K^+ ions in the extra-cellular space, also those kinds of preparations are, of course, fully effective that contain the mentioned ions as the sole active ingredient. However, in many cases the addition of other active ingredients is desirable--such as, for instance, agents with an antibiotic or fungistatic effect, or surface anesthetics.

To demonstrate the effectiveness of the preparation according to the invention, the dorsal skin of guinea pigs was transected to the fasciae. A teflon ring with a diameter of 25 mm was sutured into the wound. Hereby, the epithelial wound closure should be prevented.

For three days, an aqueous polyacrylamide-agar gel containing 30 mM Ca^{2+} ions and 40 mM K^+ ions was applied to the fasciae of the dorsal musculature, which was free of granulation tissue at the time of the operation. After three days, when the optimum of the granulation was attained, the entire granulation tissue was removed with a sharp spoon, weighed, and processed histologically.

In comparison to the control in which the mentioned gel had been replaced, for isotonic reasons, with 0.9% by weight of NaCl, a significant increase of up to about 180% occurred in the amount of granulation tissue. The histological controls proved a real cellular proliferation, and not only a volume increase of the cells. The following example serves to explain the invention in more detail.

Example 1

Isotonic Solution

80 ml of purified water are poured in a 100-ml volumetric flask. 20 mg of benzalkonium chloride are added and dissolved, under stirring with a magnetic stirrer. Subsequently, 0.3 g potassium chloride, 0.44 g calcium chloride (both salts according to Ph. Eur. I.) and 2.62 g glucose monohydrate (Ph. Eur. II) are added, one after another. The flask is tempered to 20°C in the water bath and subsequently filled to the calibration mark with purified water that also was warmed to 20°C. The solution is then sterilized by filtration by way of a membrane filter with a pore width of 0.2 μm and bottled under sterile conditions.

[0.29822 g KCl ~ 40 millimole K
0.44106 g CaCl_2 ~ millimole Ca^{2+}]

Example 2

Oil-in-Water Emulsion

In a first batch, 7 g of a mixture consisting of saturated fatty acids, fatty alcohols, anhydrous lanolin, mineral oils, and non-

iogenic emulsifiers are homogeneously melted in combination with 2.5 g of polyethylene glycol-glycerol fatty-acid ester, 3 g of monoglycerides of stearic and palmitic acid, 0.3 g of cetyl alcohol, and 3.0 g isopropyl palmitate, by heating to 70°C in a water bath.

In a second batch, 80 g of purified water are mixed with 3 g propylene glycol under stirring, and heated to 70°C. The mixture obtained in this manner is then mixed with 0.3 g potassium chloride, 0.44 g calcium chloride, and 0.2 g of a preservative. The obtained clear solution was emulsified into the first batch, at 70°C, under stirring. The emulsion obtained in this manner was then cooled to 40°C and the water loss suffered by evaporation was supplemented. The emulsion cooled to 30°C was then bottled.

Example 3

Transparent Liquid Dressing Material (Gel plate)

Batch A:

3.5 g of acrylamide and 0.091 g bis-acrylamide are dissolved in 100 ml of purified water. The solution is then tempered to 60°C.

Batch B:

0.3 g of potassium chloride and 0.44 g calcium chloride are dissolved in 100 ml of purified water and mixed with 0.2 g of a preservative. After the addition of 2 g of agar (ÖAB9), the solution is brought to the boiling point, under stirring with a magnetic stirrer, and subsequently cooled to 60°C.

Immediately afterward, batches A and B are mixed at 60°C under stirring. Then, 0.045 g of ammonium peroxydisulfite and 0.045 g (60 µl) of tetramethylene diamine are added. After brief intensive stirring, the mixture is poured into petri dishes that were preheated to 60° in the incubator. The filled petri dishes are then placed in an incubator set at 56°C, for 30 minutes.

Subsequently, the dishes are allowed to cool down to room temperature, and then the dishes with the obtained transparent congealed disks are placed in an incubator tempered to 4°C, for maturation. The disks obtained in this manner can be used immediately for covering wounds.

Example 4

Brushable Gel

94 g of purified water are heated to 70°C and mixed with 0.3 g potassium chloride and 0.44 g calcium chloride.

After adding 0.2 g of a preservative, 5 g of methylhydroxyethyl cellulose are dispersed into the obtained solution.

The mixture is cooled under stirring. After cooling, a highly viscous gel full of air bubbles is obtained with a viscosity of 90 Pa.s, which can be used immediately for wound treatment.

Example 5

Textile Wound Overlay

Sterile gauze patches measuring 4 x 4 cm and 5-mm thick are dipped into the sterile isotonic solution according to example 1 and then squeezed out so the patches no longer drip. The patches obtained in this manner can be sealed into the polyethylene film under sterile conditions.

DEUTSCHLAND



DEUTSCHES
PATENTAMT

⑪ DE 3416777 A1

A 61 K 33/06
A 61 K 47/00

- ⑲ Aktenzeichen: P 34 16 777.3
⑳ Anmeldetag: 7. 5. 84
㉑ Offenlegungstag: 7. 11. 85

DE 3416777 A1

⑦ Anmelder:
Gödecke AG, 1000 Berlin, DE

⑧ Erfinder:
Niedner, Roland, Dr.; Marmé, Dieter, Prof. Dr.;
Schöpf, Erwin, Prof. Dr., 7800 Freiburg, DE

Prüfungsantrag gem. § 44 PatG ist gestellt

- ⑤ Pharmazeutische topische Zubereitungen, Verfahren zu deren Herstellung und deren Verwendung zur Förderung der Wundgranulation und Epithelisation

Es werden pharmazeutische topische Zubereitungen beschrieben, welche in einem pharmakologisch verträglichen Träger eine Wirkstoffkombination mit 0,2 bis 10 Gewichtsprozent eines ionisierbaren Gemisches pharmakologisch verträglicher Ca^{2+} - und K^{+} -Salze im $\text{Ca}^{2+} : \text{K}^{+}$ -Molverhältnis von 1:3 bis 4:1 gleichmäßig verteilt enthalten. Bevorzugt sind gelförmige Zubereitungen in Form von Trockengelen oder wasserhaltigen Gelen. Bei wasserhaltigen Zubereitungen beträgt die Konzentration bezogen auf das enthaltene Wasser 20 bis 100 mM Ca^{2+} -Ionen und 25 bis 60 mM K^{+} -Ionen.

Die neuen Zubereitungen fördern überraschend die Wundgranulation und Epithelisation. Weiterhin werden Verfahren zur Herstellung der erfindungsgemäßen Zubereitungen beschrieben.

DE 3416777 A1

P a t e n t a n s p r ü c h e

- 1.) Pharmazeutische topische Zubereitung zur Förderung der Wundgranulation und Epithelisation, bestehend aus einem pharmakologisch verträglichen Träger und einer Wirkstoffkombination, dadurch gekennzeichnet, daß der Träger gegebenenfalls neben anderen Wirk- und Hilfsstoffen, als Wirkstoffkombination einen Gehalt von 0,2 bis 10 Gewichtsprozent eines ionisierbaren Gemisches pharmakologisch verträglicher Ca^{2+} und K^{+} Salze im $\text{Ca}^{2+} : \text{K}^{+}$ Molverhältnis von 1 : 3 bis 4 : 1 enthält.
- 2.) Pharmazeutische Zubereitung gemäß Anspruch 1, dadurch gekennzeichnet, daß der Träger überwiegend aus Wasser besteht.
- 3.) Pharmazeutische Zubereitung gemäß Anspruch 2, dadurch gekennzeichnet, daß diese bezogen auf das enthaltene Wasser 20 bis 100 mM Ca^{2+} -Ionen und 25 bis 60 mM K^{+} -Ionen enthält.
- 4.) Pharmazeutische Zubereitung gemäß Anspruch 3, dadurch gekennzeichnet, daß diese etwa 30 mM Ca^{2+} -Ionen und etwa 40 mM K^{+} -Ionen enthält.
- 5.) Pharmazeutische Zubereitung gemäß Anspruch 2 bis 4, dadurch gekennzeichnet, daß der Träger in Form eines wasserhaltigen Gels vorliegt.
- 6.) Pharmazeutische Zubereitung gemäß Anspruch 1, dadurch gekennzeichnet, daß als Träger ein Trockengel dient.

- 7.) Verfahren zur Herstellung einer topischen pharmazeutischen Zubereitung zur Förderung der Wundgranulation und Epithelisation, dadurch gekennzeichnet, daß man in einem pharmakologisch verträglichen Träger gegebenenfalls neben anderen Wirk- und/oder Hilfsstoffen 0,2 bis 10 Gewichtsprozent eines Wirkstoffgemisches, bestehend aus pharmakologisch verträglichen ionisierbaren Ca^{2+} und K^{+} Salzen im $\text{Ca}^{2+} : \text{K}^{+}$ -Molverhältnis von 1 : 3 bis 4 : 1 gleichmäßig verteilt.
- 8.) Verfahren gemäß Anspruch 7, dadurch gekennzeichnet, daß der Träger im Wesentlichen aus Wasser besteht und daß man diesen gegebenenfalls neben anderen Hilfs- und/oder Wirkstoffen, bezogen auf das enthaltene Wasser bis zu einer Konzentration von 20 bis 100 mM Ca^{2+} -Ionen und 25 bis 60 mM K^{+} -Ionen zugefügt und diese Ionen in der wässrigen pharmazeutischen Unterlage gleichmäßig verteilt.
- 9.) Verwendung einer pharmazeutischen Zubereitung gemäß Anspruch 1 bis 7 zur Förderung der Wundgranulation und Epithelisation.

Gödecke AG

Salzufer 16

1000 Berlin 10

Pharmazeutische topische Zubereitungen.

Verfahren zu deren Herstellung und deren Verwendung

zur Förderung der Wundgranulation und Epithelisation

B e s c h r e i b u n g

Von in vitro Untersuchungen an Zellkulturen ist bekannt, daß Ca^{2+} -Ionen einen Einfluß auf die Zellteilung ausüben. (Proc. Nat. Acad. Sci. 70, S. 675-679). Es ist auch bekannt, daß die Depolarisation des Membranpotentials durch Erhöhung der extrazellulären K^{+} -Konzentration erreicht werden kann. Die Einflüsse dieser Effekte auf die Wundgranulation und Epithelisation wurden jedoch bisher nicht untersucht. Eigene Untersuchungen haben ergeben, daß weder die bei Zellkulturen als für das Wachstum optimal gefundenen Ca^{2+} -Konzentrationen noch höhere Ca^{2+} -Konzentrationen einen fördernden oder hemmenden Einfluß auf die Wundheilung haben.

Auch die Zugabe von physiologischen Kaliummengen im extrazellulären Bereich führt zu keiner Förderung der Wundheilung, selbst wenn man gleichzeitig für eine optimale extrazelluläre Ca^{2+} -Konzentration sorgt.

Es wurde nun gefunden, daß die oben angegebenen Ionenarten gemeinsam in ganz bestimmten Konzentrationsverhältnissen eine überraschend gute und bei idealen Molverhältnissen sogar eine sehr starke Wirkung auf die Wundgranulation und Epithelisation ausüben und daher ein wertvolles Mittel zur Förderung der Wundheilung darstellen.

Diese Konzentrationsverhältnisse lassen sich erzielen, wenn man dafür sorgt, daß die Wundoberfläche unmittelbar mit einem wasserhaltigen Elektrolyten in Verbindung gebracht wird, der bezogen auf das in diesem Elektrolyten enthaltene Wasser 20 bis 100 mM Ca^{2+} -Ionen und 25 bis 60 mM K^{+} -Ionen enthält.

Der Elektrolyt selbst kann aus Wundsekret und/oder einer zusätzlich auf die Wunde applizierten wässrigen Zubereitung bestehen.

Im ersteren Fall werden physiologisch verträgliche ionisierbare Ca- und K-Salze zusammen mit einem festen Träger im Molverhältnis 1 : 3 bis 4 : 1 in einer solchen Menge auf die Wunde gebracht, daß die Ca- und K-Salze im Wundsekret Lösungen im oben angegebenen Konzentrationsbereich bilden. Da jedoch die Menge des abgegebenen Wundsekrets schwankt und nur ungenau geschätzt werden kann, ist mit Trockengelen, Pudern, Ionenaustauschern, Vliesen, imprägnierten Verbandsmaterialien, Sacchariden oder ähnlichen trockenen Zubereitungen nicht immer sichergestellt, daß der erfindungsgemäße Konzentrationsbereich erzielt und über eine längere Zeit aufrechterhalten werden kann.

Günstiger sind solche Zubereitungen, die zwar in trockener Form in den Handel kommen, die jedoch dazu bestimmt sind, vor der Anwendung mit einer relativ genau bestimmten Menge Wasser versetzt zu werden und die erst nach Aufnahme dieser Wassermenge und erfolgter Dissoziation der Ca^{2+} und K^{+} -Salze auf die Wunde gebracht werden. Hierzu gehören z.B. Trockengele gemäß DE-OS 28 49 570.

Auch Mischformen, bei denen trockene Träger von vornherein mit Wasser angefeuchtet sind, das Ca^{2+} - und K^{+} Ionen im gewünschten Verhältnis gelöst enthält, sind denkbar. Zu diesen Formen gehören beispielsweise Ionenaustauscher, zur Gelchromatographie geeignete Gele (Molekularsiebe) oder einfache feste, z.B. textile Wundauflagen, die angefeuchtet und anschließend steril eingesiegelt werden.

Die zuletzt genannten Zubereitungen sind an sich bereits typische wässrige Zubereitungen. Hierunter versteht man Zubereitungen bei denen vor allem Wasser als Träger fungiert und Ca^{2+} -Ionen sowie K^{+} -Ionen gegebenenfalls neben anderen Hilfs- und oder Wirkstoffen in einer Konzentration von 20 bis 100 mM bzw. 25 bis 60 mM enthält. Der bevorzugte Bereich liegt hier bei 25 bis 35 mM Ca^{2+} -Ionen und 35 bis 45 mM K^{+} -Ionen.

Ganz besonders bevorzugt ist das Verhältnis von 30 mM Ca^{2+} Ionen und 40 mM K^{+} Ionen.

Als wässrige Zubereitungen kommen alle pharmazeutischen Zubereitungen in Frage, die einen Wassergehalt aufweisen, der die Einstellung der erfindungsgemäßen molaren Ionenkonzentrationen erlaubt. Neben einfachen wässrigen Lösungen, Lotionen oder Öl in Wasser Emulsionen gehören hierzu auch visköse Lösungen, dispergierte Systeme oder Schäume.

Die oben erwähnten gelartigen Zubereitungen, wie z.B. Polyacrylamid/Agar-Gele sind besonders wundverträglich und daher bevorzugt.

Gegenstand der vorliegenden Erfindung sind daher allgemein topische pharmazeutische Zubereitungen zur Förderung der Wundgranulation und Epithelisation, bestehend aus einem pharmakologisch verträglichen Träger und einer Wirkstoffkombination, dadurch gekennzeichnet, das der Träger gegebenenfalls neben anderen Wirk- und Hilfsstoffen, als Wirkstoffe einen Gehalt von 0,2 bis 10 Gewichtsprozent eines ionisierbaren Gemisches pharmakologischer Ca^{2+} und K^{+} Salze im $\text{Ca}^{2+} : \text{K}^{+}$ Molverhältnis von 1 : 3 bis 4 : 1 enthält.

Ein weiterer Gegenstand der Erfindung ist ein Verfahren zur Herstellung einer topischen Zubereitung zur Förderung der Wundgranulation und Epithelisation, das dadurch gekennzeichnet ist, daß man in einem pharmakologisch verträglichen Träger gegebenenfalls neben anderen Wirk- und/oder Hilfsstoffen 0,2 bis 10 Gewichtsprozent eines Wirkstoffgemisches, bestehend aus pharmakologisch verträglichen ionisierbaren Ca^{2+} und K^{+} Salzen im $\text{Ca}^{2+} : \text{K}^{+}$ -Molverhältnis von 1 : 3 bis 4 : 1 gleichmäßig verteilt.

Bevorzugt ist ein Verfahren zur Herstellung einer Zubereitung zur Förderung der Wundgranulation und Epithelisation, das dadurch gekennzeichnet ist, daß man einem wässrigen pharmazeutischen Träger in an sich bekannter Weise, gegebenenfalls neben anderen Hilfs- und/oder Wirkstoffen, bezogen auf das enthaltene Wasser, bis zu einer Konzentration von 20 bis 100 (mMol) Ca^{2+} Ionen und 25 bis 60 (mMol) K^{+} -Ionen, Ca^{2+} und K^{+} -Ionen bildende pharmakologisch verträgliche Salze zufügt und diese Ionen in der wässrigen Phase gleichmäßig verteilt.

Als pharmakologisch verträgliche Salze kommen vor allem Chloride und Phosphate infrage, es können jedoch auch andere anorganische oder organische Salze, wie z.B. Citrate, Maleate, Succinate oder ähnliche Salze verwendet werden, sofern sie gewebeverträglich und dissoziierbar sind.

Ein weiterer Gegenstand der Erfindung ist die Verwendung einer topischen pharmazeutischen Zubereitung, bei der in einem pharmakologisch verträglichen Träger, bevorzugt Wasser, gegebenenfalls neben weiteren Hilfs- und/oder Wirkstoffen, 0,2 bis 10 Gewichtsprozent eines Wirkstoffgemischs, bestehend aus pharmakologisch verträglichen ionisierbaren Ca^{2+} und K^{+} -Salzen im $\text{Ca}^{2+} : \text{K}^{+}$ -Molverhältnis von 1 : 3 bis 4 : 1 gleichmäßig verteilt sind, zur Förderung der Wundgranulation und Epithelisation.

Im Falle wässriger Zubereitungen ist es günstig, die wässrige Phase isoton einzustellen. Dies kann, zwecks Vermeidung von Fremdionen vorzugsweise mittels Glucose erfolgen. Die Effekte von kationischen Elektrolyten, die neben Ca^{2+} und K^{+} zugegeben werden sind noch nicht erforscht. In vielen Fällen ist es auch günstig, der wässrigen Phase Tenside zuzufügen, die die Hautpermeabilität für Elektrolyte steigern.

Da die Wirksamkeit der erfindungsgemäßen Zubereitung allein auf dem beanspruchten Ionenverhältnis von Ca^{2+} und K^{+} -Ionen im extrazellulären Raum beruht, sind selbstverständlich auch solche Zubereitungen voll wirksam welche die genannten Ionen, als alleinigen Wirkstoff enthalten. In manchen Fällen jedoch ist die Zugabe weiterer Wirkstoffe erwünscht wie z.B. antibiotisch oder fungistatisch wirkende Mittel oder Oberflächenanästhetika.

Zum Nachweis der Wirksamkeit der erfindungsgemäßen Zubereitung wurde die Rückenhaut von Meerschweinchen bis auf die Faszie durchtrennt. In die Wunde wurde ein Teflonring mit einem Durchmesser von 21 mm eingenäht. Hierdurch sollte der epitheliale Wundverschluß verhindert werden. Auf die Faszie der Rückenmuskulatur, die zum Zeitpunkt der Operation frei von Granulationsgewebe war, wurde während 3 Tagen ein wässriges Polyacrylamid-Agargel, enthaltend 30 mM Ca^{2+} -Ionen und 40 mM K^{+} -Ionen aufgetragen. Nach 3 Tagen wenn das Optimum der Granulation erreicht war, wurde mit einem scharfen Löffel das gesamte Granulationsgewebe entnommen, gewogen und histologisch aufgearbeitet.

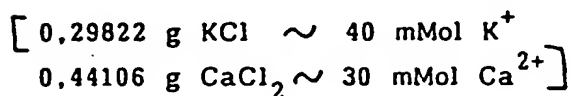
Im Vergleich zur Kontrolle, bei der das genannte Gel aus Gründen der Isotonie mit 0,9 Gew. % NaCl versetzt war, kam es zu einem signifikanten Anstieg der Menge des Granulationsgewebes bis zu etwa 180 %.

Die histologischen Kontrollen ergaben eine echte Zellvermehrung, nicht etwa nur eine Volumenzunahme der Zellen.

Die folgenden Beispiele dienen zur näheren Erläuterung der Erfindung.

Beispiel 1Isotonische Lösung

In einem 100 ml Meßkolben werden 80 ml gereinigtes Wasser vorgelegt. Unter Rühren mit einem Magnetrührer werden dann 20 mg Benzalkoniumchlorid zugegeben und gelöst. Anschließend gibt man nacheinander 0,3 g Kaliumchlorid, 0,44 g Calciumchlorid (beide Salze gem. Ph. Eur. I.) und 2,62 g Glucose-Monohydrat (Ph. Eur. II). Der Kolben wird im Wasserbad auf 20 °C temperiert und abschließend mit gereinigtem ebenfalls 20 °C warmem Wasser bis zur Eichmarke aufgefüllt. Die Lösung wird dann über ein Membranfilter von 0,2 µm Porenweite sterilfiltriert und steril abgefüllt.

Beispiel 2Öl-in-Wasser Emulsion

In einem ersten Ansatz werden 7 g einer Mischung bestehend aus gesättigten Fettsäuren, Fettalkoholen, Wollwachs, Mineralölen und nichtionogenen Emulgatoren zusammen mit 2,5 g Polyethylenglykol-Glycerolfettsäureester, 3 g Monoglyceriden der Stearin- und Palmitinsäure, 0,3 g Cetylalkohol und 3,0 g Isopropylpalmitat durch Erwärmen auf 70 °C im Wasserbad homogen geschmolzen.

In einem zweiten Ansatz werden 80 g gereinigtes Wasser unter Rühren mit 3 g Propylenglykol gemischt und auf 70 °C erwärmt. Das so erhaltene Gemisch wird dann mit 0,3 g Kaliumchlorid, 0,44 g Calciumchlorid und 0,2 g eines Konservierungsmittels ver-

setzt. Die erhaltene klare Lösung wird unter Rühren bei 70 °C in den ersten Ansatz einemulgiert. Die so erhaltene Emulsion wird dann auf 40 °C abgekühlt und der durch Verdunstung erlittene Wasserverlust ergänzt. Die auf 30 °C abgekühlte Emulsion wird dann abgefüllt.

Beispiel 3

Transparentes Flüssigkeitsverbandmaterial (Gelplatte)

Ansatz A: 3,5 g Acrylamid und 0,091 g Bisacrylamid werden in 100 ml ge-

reinigtem Wasser gelöst. Die Lösung wird dann auf 60 °C temperiert.

Ansatz B:

0,3 g Kaliumchlorid und 0,44 g Calciumchlorid werden in 100 ml gereinigtem Wasser gelöst und mit 0,2 g Konservierungsmittel versetzt. Nach Zugabe von 2 g Agar (ÖAB9) wird die Lösung unter Rühren mit einem Magnetrührer zum Kochen gebracht und danach auf 60 °C abgekühlt.

Anschließend werden die Ansätze A und B bei 60 °C unter Rühren gemischt. Danach werden 0,045 g Ammoniumperoxydisulfit und 0,045 g (60 µl) Tetramethyldiamin zugegeben. Nach kurzem intensivem Rühren erfolgt das Ausgießen in Petrischalen, die zuvor im Wärmeschrank auf 60 °C vorgewärmt werden. Die gefüllten Petrischalen werden dann 30 Minuten in einem auf 56 °C eingestellten Wärmeschrank gelagert. Anschließend läßt man auf Raumtemperatur abkühlen und stellt die Schalen mit den erhaltenen transparenten erstarrten Platten 24 Stunden in einen auf 4 °C temperierten Schrank zur Ausreifung. Die so erhaltenen Platten können unmittelbar zur Abdeckung von Wunden eingesetzt werden.

Beispiel 4Streichfähiges Gel

94 g gereinigtes Wasser werden auf 70 °C erwärmt und mit 0,3 g Kaliumchlorid und 0,44 g Calciumchlorid versetzt. Nach Zugabe von 0,2 g Konservierungsmittel werden in die erhaltene Lösung 5 g Methylhydroxyethylcellulose dispergiert. Dann wird unter Rühren abgekühlt. Nach dem Erkalten erhält man ein hochviskoses mit Luftblasen durchsetztes Gel mit einer Viskosität von 90 Pa.s, das unmittelbar zur Wundbehandlung eingesetzt werden kann.

Beispiel 5Textile Wundauflage

4 x 4 cm große und 5 mm dicke sterile Mull-Läppchen werden in die sterile isotonische Lösung gemäß Beispiel 1 getaucht und anschließend nur so weit ausgepreßt, daß die Läppchen nicht mehr tropfen. Die so erhaltenen Läppchen werden dann unter sterilen Bedingungen in Polyäthylenfolie eingeschweißt.

**This Page is Inserted by IFW Indexing and Scanning
Operations and is not part of the Official Record**

BEST AVAILABLE IMAGES

Defective images within this document are accurate representations of the original documents submitted by the applicant.

Defects in the images include but are not limited to the items checked:

- ☐ **BLACK BORDERS**
- ☐ **IMAGE CUT OFF AT TOP, BOTTOM OR SIDES**
- ☒ **FADED TEXT OR DRAWING**
- ☐ **BLURRED OR ILLEGIBLE TEXT OR DRAWING**
- ☐ **SKEWED/SLANTED IMAGES**
- ☐ **COLOR OR BLACK AND WHITE PHOTOGRAPHS**
- ☐ **GRAY SCALE DOCUMENTS**
- ☐ **LINES OR MARKS ON ORIGINAL DOCUMENT**
- ☐ **REFERENCE(S) OR EXHIBIT(S) SUBMITTED ARE POOR QUALITY**
- ☐ **OTHER:** _____

IMAGES ARE BEST AVAILABLE COPY.

As rescanning these documents will not correct the image problems checked, please do not report these problems to the IFW Image Problem Mailbox.